

**DER EINFLUSS VON GESTONORONCAPRONAT
AUF DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
WÄHREND DES BESTRAHLUNGSVORGANGES BEI
PATIENTINNEN MIT GENITAL-KARZINOM**

Michael Nagy

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0081

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Richter)

DER EINFLUSS VON GESTONORONCAPRONAT AUF DEN
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL WÄHREND DES BESTRAH-
LUNGSVORGANGES BEI PATIENTINNEN MIT GENITAL-
KARZINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

MICHAEL NAGY
aus München

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Penning

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.1977



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Krankengut und Methodik
3. Ergebnisse
4. Diskussion und Literatur
5. Schlußfolgerung
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

Einleitung

Die steigende Lebenserwartung, der zunehmende Wohlstand und vor allem Änderungen der Essgewohnheiten in Form eines vermehrten Fettkonsum führten seit dem vergangenen Weltkrieg zu einer ständigen Zunahme der Zuckerkrankheit. Hierdurch steht heute auch der Frauenarzt häufiger als früher vor der Aufgabe, diabetische Frauen mit gynäkologischen Leiden behandeln zu müssen. Beträgt die Diabetesmorbidity der weiblichen Bevölkerung bis zum 35. Lebensjahr etwa 0,8 %, liegt sie im fünften Lebensjahrzehnt bereits bei 3% und nach der sechsten Dekade bei 8 - 10 %.

Mit der Zunahme der manifesten Zuckerkrankheit ist auch die Häufigkeit diabetischer Vorstadien angestiegen, vor allem bei Frauen mit einem Korpuskarzinom zeigt sich gehäuft eine Insuffizienz des Insulinzellapparates. In Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik bzw. der Interpretation der Diabetessuchtests findet sich hier eine pathologische Glukosetoleranz in 20 - 50 % der Fälle (CHERASKIN u. Mitarb., 1967).

Zur Manifestierung einer latent-diabetischen Stoffwechselstörung können Streßsituationen jeglicher Art

führen. Bekannt ist diese Erscheinung vor allem bei operativen Eingriffen, während Infektionskrankheiten oder nach äußeren bzw. inneren Traumen. Zu einer Streß-situation führt auch die Anwendung der Röntgenstrahlen bei der Karzinomtherapie, da hier sowohl Tumor als auch gesundes Gewebe geschädigt wird.

Eine daraus resultierende Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels ist insbesondere deshalb denkbar, weil der aerobe und anaerobe Abbau der Kohlenhydrate als wichtigster Energielieferant besonders störanfällig ist. Entsprechende Untersuchungen in der Literatur sind allerdings widersprüchlich. Während ein Teil der Autoren nach der Bestrahlung verschiedener Körperregionen einen Blutzuckeranstieg erkennen konnte (ANZILOTTI, 1942; ANDERSEN, 1952; APEL, 1950), wurde von anderer Seite ein Blutzuckerabfall oder eine unveränderte Stoffwechsellaage registriert (BACQ u. ALEXANDER, 1958; BARROW u. SHREVEPORT, 1933; BARRON u. SEKI, 1952). Darüberhinaus gibt es Ergebnisse, die je nach Art der Bestrahlung und dem Zeitpunkt der Befunderhebung differieren (BRANDS u. SCHERER, 1954; HEROLD, 1925; LUCAS, 1930; SCHAUDIG, 1958).

Weiterhin wird die Glukosetoleranz durch eine Reihe von Medikamenten verschlechtert. Als diabetogene Noxe gelten neben den Glukokortikoiden und den Saluretika die Ovulationshemmer. Ob nun der Östrogen- oder der Gestagenanteil der oralen Kontrazeptiva besonders stoffwechselbelastend wirkt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Hinsichtlich der Gestagene differieren die Ergebnisse der Untersucher ebenso wie ihr methodisches Vorgehen. Auf der einen Seite wird eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Gestagene abgelehnt (BECK u. WELLS, 1969; DITTMAR u. WAIDL, 1969; GOLDMAN u. Mitarb., 1968; TYLER, 1968) und auf der anderen Seite eine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz postuliert (BECK, 1969; CAMANNI und Mitarb., 1963; GERSHBERG u. Mitarb., 1969; SPELLACY u. Mitarb., 1972).

Mit der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob die Applikation eines Gestagen, welches bei der Behandlung des Endometriumkarzinomes Anwendung findet, bei gleichzeitiger Bestrahlung zu einer Alteration der Glukosebiokinetik führt. Hierbei handelt es sich um eine Problemstellung, die bislang noch nicht untersucht worden ist.

Krankengut und Methodik

Das Krankengut rekrutiert sich aus der stationären Klientel der onkologischen Abteilung der II. Münchener Frauenklinik der Jahre 1973 und 1974. Voraussetzung für die Aufnahme in das zu beobachtende Untersuchungsgut war das Vorliegen eines Karzinomes im Bereich von Cervix-, Corpus- oder Tuba uteri oder der Ovarien, das nicht einer operativen Therapie zugeführt wurde. Nicht berücksichtigt waren somit Karzinome im Bereich der Vulva bzw. Neoplasmen anderen Charakters. Ausgeschlossen wurden darüberhinaus Patientinnen mit einem rezidivierenden Karzinom oder einem manifesten Diabetes mellitus. Weitere Selektionskriterien waren schwere konsumierende Erkrankungen, ein schlechter Allgemeinzustand oder die kontinuierliche Einnahme diabetogen wirkender Arzneimittel.

Unter Berücksichtigung dieser Auswahlkriterien konnten 99 Patientinnen in das Beobachtungsgut aufgenommen werden. Alle Probandinnen erhielten eine suffiziente Strahlentherapie. Verwendet wurde bei der intrakavitären Bestrahlung die Münchener Methode, wobei das Radium fraktioniert in zwei höchstens drei Sitzungen

mittels intrauterinem bzw. intravaginalem Träger appliziert wird. In der Regel wurden 5000 bis 6000 mg/kg pro Patient verabreicht. Bei der Behandlung des Korpuskarzinoms kam die Pack-Methode (Ries'sche Eier) zur Anwendung.

Zusätzlich erfolgte eine perkutane Stehfeldbestrahlung mittels Caesium als Strahlenquelle. Eintrittspforten waren jeweils zwei dorsale und zwei ventrale auf die Parametrien bzw. becken nahen Lymphknoten gerichtete Stehfelder. Pro Sitzung wurden zweimal 300 R verabreicht mit einer Gesamtdosis von 10 000 bis 11 000 R. Die Höhe der Gesamtdosis variierte im Einzelfall. Die Herddosis betrug an der Beckenwand mindestens 3000 R. Ovarialkarzinome wurden ausschließlich perkutan bestrahlt.

Vor der ersten Bestrahlung wurden in allen Fällen ein erster oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Eine zweite Überprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels erfolgte nach Beendigung der Strahlentherapie. Die Zuckerbelastungen wurden unter folgenden Kautelen durchgeführt:

Nach drei Tagen kohlenhydratreicher Nahrung - Medikamente, welche die Glukosetoleranz beeinflussen, durften in dieser Zeit nach Möglichkeit nicht eingenommen werden - wurde der Nüchternblutzucker bestimmt. Anschließend erhielten die Patientinnen 100 g Glukose (Gluko-50[®] - Probetrunk¹ x 2) in fünf Minuten zu trinken. Die weiteren Blutzuckerkontrollen erfolgten nach 30, 60, 90 und 120 Minuten.

Schwere körperliche Arbeit wurde in dieser Zeit auf Grund des stationären Aufenthaltes nicht geleistet. Fieber und Durchfallserkrankungen konnten bei der ständigen Beobachtung ausgeschlossen werden. Während des Tests verhielten sich die Probandinnen in sitzender Stellung. Damit waren die Richtlinien der WHO erfüllt (1965). Die Bestimmung der Blutglukose geschah im Kapillarblut mit Hilfe der Glukoseoxydase-Peroxydaserreaktion (GOD-Perid-Methode^{®1}). Ihr liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Glukose wird durch das spezifische Enzym Glukoseoxydase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht.

¹Boehringer Mannheim GmbH

Glukose + O_2 + H_2O $\longrightarrow$ Gluconsäure + H_2O_2 . Das hier entstehende Wasserstoffperoxyd oxydiert in Gegenwart von Peroxydase (POD) 2,2-Azino-di-[3 äthylbenzthiazolinsulfonsäure-(6)]-diammoniumsalz (ABTS) zu einer blaugrün gefärbten Verbindung.

H_2O_2 + ABTS $\longrightarrow$ Farbstoff + H_2O . Die Intensität des Farbstoffes ist proportional der Glukose-Konzentration.

Die Beurteilung der Testergebnisse orientierte sich einmal an den Grenzwerten (Tabelle 1) nach MEHNERT und FÖRSTER (1970). Die Glukosetoleranz gilt danach als normal, wenn - bei einem Nüchternwert von weniger als 100 mg/100 ml - der Höchstwert 160 mg/100 ml und der 2-Stundenwert 120 mg/100 ml nicht erreicht. Als pathologisch wird der Test gewertet, wenn der Höchstwert 180 mg/100 ml und der 2-Stundenwert 140 mg/100 ml überschreitet. Alle anderen Resultate entsprechen dem fraglich pathologischen Grenzbereich.

Hierdurch konnten zum einen die Blutglukosewerte zu den einzelnen Meßpunkten beurteilt und zum anderen summarisch das Vorkommen eines latenten Diabetes mellitus (pathologische Glukosetoleranz) während des ersten und zweiten Glukosetoleranztests in beiden Kollektiven ermittelt werden.

Da bei dieser Methode nur zwei der vier Belastungswerte (Maximal- und 2-Stundenwert) berücksichtigt sind, erfolgte in einer zweiten Auswertung die Bildung der Summenwerte. Hier werden mit Ausnahme des Nüchternblutzuckers die Glukosewerte eines Tests zu allen Meßzeitpunkten addiert, wodurch ein gewisser Ausgleich der Fehlerbreite der Einzelwerte erreicht wird (Förster 1974); die Mittelwerte der Summenwerte beider Tests eines Kollektives werden einander gegenübergestellt. Mittels einer dritten Methode sollten Veränderungen der Glukosewerte zu den einzelnen Meßzeitpunkten verfolgt werden. Durch die Bestimmung der Blutzuckerdifferenz zwischen dem ersten und zweiten oralen Glukosetoleranztest pro Meßzeitpunkt wurden eine Erhöhung oder Erniedrigung der Glukosewerte beim zweiten Kontrollvorgang festgehalten.

Tabelle 1 Kriterien des einzeitigen oralen Glukosetoleranztests mit 100 g Glukose

Glukosetoleranz	Maximalwert mg/100 ml	2-Stundenwert mg/100 ml
normal	< 160	< 120
pathologisch	> 180	> 140

Von den 99 Patientinnen erhielten 47 Probandinnen nach der ersten Zuckerbelastung während des weiteren Behandlungsvorgangs kontinuierlich ein Depot-Gestagen (Gestonoroncapronat; 17-Alpha-Hydroxy-19-norpregn-4-en-3,20-dioncapronat). Von dieser Substanz wurden dreimal pro Woche 200 mg i. m. appliziert. Diese hohe Dosierung erfolgte, um einen eventuellen Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel besonders deutlich hervortreten zu lassen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Die Auswahl der Patientinnen, die entweder mit oder ohne Gestonoroncapronat behandelt wurden, geschah zeitlich-sequentiell.

Zunächst wurde jenes Kollektiv geprüft, welches kein Gestagen erhielt. Hier überwiegen Patientinnen mit einem Kollumkarzinom, da bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Korpuskarzinom auf den proliferationshemmenden Effekt des Gestagens nicht verzichtet werden konnte. Im zweiten mit Gestonoroncapronat behandelten Kollektiv, welches unmittelbar anschließend untersucht wurde, trat dieser Unterschied nicht auf.

Die Dauer der Strahlenbehandlung - und damit auch die Gesamtmenge der Gestagendosis - richtete sich nach ausschließlich radiologisch-klinischen Kriterien. Die

Verschlechterung des Allgemeinzustandes, auffallende Strahlenreaktionen und Veränderungen des weißen Blutbildes führten zu einer Verlängerung der Behandlungsdauer.

Zur Prüfung der beiden Kollektive auf Unterschiedlichkeit wurden zunächst die Verteilung einer Reihe von Merkmalen ermittelt. Hierzu zählte das Alter, die Zahl der Schwangerschaften und Häufigkeit von Übergewichtigkeit (140 % Sollgewicht). Diese Faktoren wurden ermittelt, da sie per se von Einfluß auf die Glukosetoleranz sind.

Weiterhin wurden in beiden Kollektiven die Strahlendosis, die Zahl der Bestrahlungen, die Radiumdosis und die Zahl der Radiumeinlagen ermittelt. Faktoren, die bei der Beurteilung der Testergebnisse bzw. bei der Suche nach Kausalzusammenhängen zwischen Glukosetoleranz und Radiatio bzw. Gestagenapplikation von Bedeutung sind. Zusätzlich wurde das Verhalten des Körpergewichts während der Bestrahlung festgehalten, da auch auffallende Gewichtsveränderungen den Stoffwechsel beeinflussen können.

Ergebnisse

Im folgenden ist das mit Gestonoroncapronat behandelte Patientengut als Kontrollkollektiv und das ohne Gestonoroncapronat behandelte Krankengut als Vergleichskollektiv bezeichnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind im Text die Ergebnisse des Vergleichskollektives jeweils in Klammern angegeben. Sind nicht Summen oder Häufigkeit angeführt, finden sich in der Regel die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung.

Fallzahl und Karzinomlokalisation in beiden Kollektiven zeigt Tabelle 2. Das Kollumkarzinom war in 20 (39) Fällen vertreten; ein Korpuskarzinom wurde in 27 (8) Fällen diagnostiziert. Ovarialkarzinome fanden sich in 0 (4) und Tubenkarzinome in 0 (1) Fällen. Daraus resultieren im Kontrollkollektiv 47 und im Vergleichskollektiv 52 Probandinnen.

Tabelle 2 Art und Häufigkeit der Genitalkarzinome
in beiden Kollektiven

Karzinom	Gestonoroncapronat +	Gestonoroncapronat Ø
Collum uteri	20	39
Corpus uteri	27	8
Ovarium	0	4
Tuba uterina	0	1
n	47	52

Das Alter der Probandinnen beträgt $61 \pm 7,2$ ($58 \pm 11,0$) Jahre; die Zahl der Schwangerschaften (Tabelle 3) liegt bei $1,6 \pm 1,7$ ($3,0 \pm 2,8$).

Tabelle 3 Alter und Zahl der Schwangerschaften der Patientinnen in beiden Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Alter (Jahre)	61	7,2	58	11,0
Zahl der Schwangerschaften	1,6	1,7	3,0	2,8

Die Körperlänge beträgt $159 \pm 5,8$ ($161 \pm 6,4$) cm, das Körpergewicht $73 \pm 17,0$ ($65 \pm 12,9$) kg. Bei der Berechnung von Übergewichtigen Patientinnen (Tabelle 4) ergibt sich daraus eine Häufigkeit von 55 (43) %.

Tabelle 4 Körperlänge, Körpergewicht und Übergewichtigkeit in beiden Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat + Gestonoroncapronat Ø				
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Länge	(cm)	159	5,8	161	6,4
Gewicht	(kg)	73	17,0	65	12,9
Übergewicht	(%)	55		43	

In Tabelle 5 sind die strahlentechnischen Merkmale zusammengefaßt. Die Zahl der einzelnen Bestrahlungen beläuft sich auf $18 \pm 3,4$ ($18 \pm 3,1$). Die hieraus er-rechenbare Gesamtstrahlendosis beträgt $11\ 017 \pm 825$ ($10\ 790 \pm 800$) R.

Radiumeinlagen wurden $2,1 \pm 0,7$ ($2,0 \pm 0,5$) durchgeführt. Bei der Bestimmung der Radiumdosis ergaben sich 5556 ± 989 (5542 ± 1203) mgeh.

Tabelle 5 Zahl der Bestrahlungen bzw. Radiumeinlagen
und Strahlen- bzw. Radiumdosis in beiden Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Zahl der Be- strahlungen	18	3,4	18	3,1
Zahl der Ra- diumeinlagen	2,1	0,7	2,0	0,5
Strahlendosis (R)	11 017	825	10 790	800
Radiumdosis (mgeh)	5 556	989	5 542	1 203

Der Einfluß des Bestrahlungsvorganges auf das Körperge-
wicht der Patientinnen ist in Tabelle 6 dargestellt. Die
Differenz des Gewichtes vor und nach der Bestrahlung be-
trägt $-0,6 \pm 3,0$ ($-1,3 \pm 3,1$) kg. Die Streubreite liegt
zwischen -8,2 und +6,1 (-7,9 und 2,7).

Tabelle 6 Gewichts differenzen zwischen Behandlungsbeginn
und Behandlungsende in beiden Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Gewichtsdif- ferenz (kg)	-0,6	3,0	-1,3	3,1

Die Glukosetoleranztests wurden in einem mittleren Abstand von $41 \pm 11,4$ ($41 \pm 8,9$) Tagen durchgeführt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Zeitlicher Abstand zwischen den Glukosetoleranztests in beiden Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Differenz in Tagen	41	11,4	41	8,9

Die Ergebnisse der ersten Glukosetoleranztests sind in Tabelle 8 angegeben. Der Nüchternwert beträgt $89 \pm 15,4$ ($84 \pm 10,9$) mg/100 ml. Nach 30 Minuten erhöht sich die Blutglukose auf $183 \pm 38,5$ ($167 \pm 32,2$) mg/100 ml und nach 60 Minuten auf $207 \pm 51,1$ ($188 \pm 37,6$) mg/100 ml. Nach 90 Minuten findet sich eine beginnende Elimination der Glukose aus der Blutbahn. Der Wert beträgt nun $188 \pm 57,1$ ($179 \pm 49,9$) mg/100 ml und beim 2-Stundenwert schließlich $158 \pm 56,1$ ($161 \pm 49,9$) mg/100 ml.

Beim zweiten Glukosetoleranztest (Tabelle 9) liegt der Nüchternwert bei $88 \pm 12,0$ ($84 \pm 17,6$) mg/100 ml. Im Verlauf der Belastung steigt der Wert nach 30 Minuten auf $165 \pm 30,8$ ($153 \pm 38,8$) mg/100 ml und nach 60 Minuten auf $195 \pm 43,2$ ($178 \pm 43,9$) mg/100 ml. Der 90-Minutenwert ist kaum verändert $196 \pm 50,9$ ($173 \pm 58,0$) mg/100 ml und der 2-Stundenwert sinkt auf $173 \pm 46,7$ ($154 \pm 58,3$) mg/100 ml.

Tabelle 8 Ergebnisse des 1. Glukosetoleranztests (OGTT) in beiden Kollektiven (Blutglukose: mg/100 ml)

OGTT	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0 Minuten	89	15,4	84	10,9
30 Minuten	183	38,5	167	32,2
60 Minuten	207	51,5	188	37,6
90 Minuten	188	57,1	179	49,9
120 Minuten	158	56,1	161	49,9

Tabelle 9 Ergebnisse des 2. Glukosetoleranztests (OGTT)
in beiden Kollektiven (Blutglukose: mg/100 ml)

OGTT	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
0 Minuten	88	12,0	84	17,6
30 Minuten	165	30,8	153	38,8
60 Minuten	195	43,2	178	43,9
90 Minuten	196	50,9	173	58,0
120 Minuten	173	46,7	154	58,3

Bei der individuellen Betrachtung der Glukosetoleranztests fand sich beim ersten Suchtest (Tabelle 10) in 37 (37) Fällen ein latenter Diabetes mellitus. Beim zweiten Suchtest änderten sich die Relationen mit 36 (33) latenten Diabetikerinnen nur unwesentlich.

Tabelle 10 Häufigkeit des latenten Diabetes mellitus beim
1. und 2. Glukosetoleranztest (OGTT) in beiden
Kollektiven

Merkmal	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat Ø	
	1. OGTT	2. OGTT	1. OGTT	2. OGTT
Latenter Diabetes mellitus				
n (%)	37 (79)	36 (77)	37 (69)	33 (61)

Die Differenz der Blutglukosewerte zwischen dem ersten und zweiten Glukosetoleranztest zu den einzelnen Meßzeitpunkten vermittelt Tabelle 11. Beim Nüchternwert findet sich ein Unterschied von -1 (0) mg/100 ml. Die Differenz beträgt beim 30-Minutenwert -15 (-14) mg/100 ml, beim 60-Minutenwert -12 (-10) mg/100 ml, beim 90-Minutenwert +8 (-6) mg/100 ml und beim 120-Minutenwert +15 (-7) mg/100 ml.

Tabelle 11 Differenz der mittleren Blutglukosewerte zwischen dem 1. und 2. Glukosetoleranztest (OGTT) in beiden Kollektiven (Blutglukose: mg/100 ml)

OGTT	Gestonoroncapronat +	Gestonoroncapronat Ø
0 Minuten	-1	0
30 Minuten	-18	-14
60 Minuten	-12	-10
90 Minuten	+8	-6
120 Minuten	+15	-7

Als letztes Kriterium der Glukosebiokinetik während der Testvorgänge sind die Summenwerte angeführt (Tabelle 12). Bei der ersten Belastung wurde eine Maßzahl $729 \pm 173,3$ ($695 \pm 149,5$) mg/100 ml und bei der zweiten Belastung von

729 $\pm$ 155,4 (658 $\pm$ 189,7) mg/100 ml ermittelt.

Tabelle 12 Summenwert des 1. und 2. Glukosetoleranztests (OGTT) in beiden Kollektiven

Summenwert	Gestonoroncapronat +		Gestonoroncapronat $\emptyset$	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1. OGTT	736	173,3	695	149.5
2. OGTT	729	155,4	658	189,7

Diskussion und Literatur

Der aerobe und anaerobe Abbau der Kohlenhydrate ist der wichtigste Energielieferant für den Zellstoffwechsel des menschlichen Organismus. Daß strahlenbiologische Wirkungsmechanismen die energieliefernden Prozesse der Zelle beeinflussen könnten, ist bei dem komplexen Wirkungsgeschehen energiereicher Strahlen durchaus vorstellbar. Darüberhinaus ist denkbar, daß durch den Bestrahlungsvorgang auch eine Einflußnahme durch sekundär induzierte Vorgänge erfolgt.

Ist eine mögliche aktinische Schädigung des Glukosestoffwechsels letztlich nicht sicher nachgewiesen, so zählen

medikamentös hervorgehobene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zu den bekannten Nebenwirkungen der Pharmakotherapie. Neben den Saluretika und den Glukokortikoiden stehen die Ovulationshemmer mit ihren beiden Substanzen "Östrogene und Gestagene" im Mittelpunkt der Diskussion. Obwohl der Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer auf den Kohlenhydratstoffwechsel noch unbekannt ist, werden meist die Östrogene für die Verschlechterung der Glukosetoleranz verantwortlich gemacht (SCHULZ u. RETIENE, 1974 u.a.). Allerdings gibt es inzwischen auch eine Reihe von Mitteilungen, in welchen den Gestagenen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz zugeschrieben wird (BECK, 1969; CAMANNI u. Mitarb., 1963; GERSHBERG u. Mitarb., 1969; SPELLACY u. Mitarb., 1972).

Noch unbekannt (nicht untersucht) ist die Möglichkeit eines additiven oder potenzierenden Effekts einer Strahlen- und Gestagenbehandlung hinsichtlich einer Verschlechterung der Glukosebiokinetik. Diese Therapieform findet in der Regel bei der Behandlung des fortgeschrittenen Korpuskarzinoms Anwendung. Sie wird demnach bei einer Patientengruppe vorgenommen, die ohnehin für eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels prädisponiert ist (DITTMAR u. PENNING, 1969).

In der vorliegenden Untersuchungsreihe wurde im Kontroll- und Vergleichskollektiv zunächst das Verhalten einer Reihe allgemeiner Merkmale (Alter, Zahl der Schwangerschaften, Fettsucht) überprüft.

Da es sich auf Grund der unterschiedlichen Karzinomhäufigkeiten um ein inhomogenes Krankengut handelt, waren hier unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten. Für die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Strahlen-Gestagenbehandlung und Glukosetoleranzverschlechterung sind eventuell auftretende Differenzen zwischen Kontrollkollektiv und Vergleichskollektiv allerdings ohne Bedeutung, da die Beantwortung dieser Fragestellung innerhalb eines Kollektives zu suchen ist. Die Ermittlung der genannten Merkmale wurde deshalb vorgenommen, um besondere, das Stoffwechselverhalten beeinflussende Kriterien innerhalb eines Patientengutes aufzudecken.

Das Alter der Patientinnen war im Kontrollkollektiv nur unwesentlich höher als im Vergleichskollektiv. Dieser geringe Unterschied des mittleren Alters ist bedeutsam, weil die Zahl der Diabetiker mit zunehmendem Lebensalter steigt (HARRIS, 1949; KÖBBERLING, 1969), und im höheren Alter mit einer verminderten Insulinsekretion in Stress-situationen gerechnet werden muß.

Deutlich höher ist die Zahl der Schwangerschaften im Vergleichskollektiv, wobei gesagt sei, daß das Vorkommen einer alterierten Glukosetoleranz mit der Zahl der Schwangerschaften koinzidiert (FITZGERALD u. Mitarb., 1961; PYKE, 1956/I; PYKE, 1956/II; SCHWEITZER, 1958).

Die unterschiedliche Verteilung fettsüchtiger Frauen hielt sich in beiden Kollektiven in Grenzen. Diese Beobachtung sei deshalb hervorgehoben, da schon lange die enge Beziehung zwischen Adipositas und Diabetes mellitus bekannt ist (JOSLIN, 1936). Heute sind zum Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus 40 - 50 % der Kranken - im Gegensatz zu 10 - 20 % der Gesamtbevölkerung - übergewichtig (SCHWARZ u. SCRIBA, 1969). Aber auch die Häufigkeit pathologischer Glukosetoleranztests steigt bereits ab einem Übergewicht von 20 % steil an (KÖBBERLING, 1969). Daraus läßt sich folgern, daß das Pankreas bei übergewichtigen Frauen gegebenenfalls unterschiedlich auf den Streß einer Radiatio bzw. Gestagentherapie reagieren kann.

Die Ergebnisse dieser Überprüfung deuten einen Trend an, der auf die unterschiedliche Besetzung der beiden Kollektive mit Korpuskarzinomträgerinnen zurückgeführt werden muß. Das heißt, sie entsprechen der in großen Untersuchungsreihen ermittelten Koinzidenz von höherem Alter, höherer

Parität und Fettsucht auf der einen Seite und Korpuskarzinom auf der anderen Seite.

Stellt man eine Alteration der Glukosebiokinetik durch aktinische Reize zur Diskussion, muß auch eine Abhängigkeit der Stoffwechselschädigung von der Strahlendosis in Erwägung gezogen werden. Aus dieser Überlegung heraus war es von Bedeutung, daß sowohl bei der perkutanen Strahlendosis als auch bei der Menge bzw. Verweildauer des applizierten Radiums in beiden Kollektiven keine Unterschiede erkenntlich waren.

In gleicher Weise ist die nicht unterschiedliche Häufigkeit der Radiumeinlagen zu werten, da es nach jedem operativen Eingriff zu einer mehr oder weniger intensiven Unterbrechung des Stoffwechselgleichgewichts kommt (PFLÜGER, 1971). Inwieweit operative bzw. anaesthesiologische Mehrfacheingriffe in Zusammenhang mit dem Bestrahlungsvorgang eine dauernde Regulationsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels induzieren, ist indessen noch unbekannt.

Das Verhalten des mittleren Körpergewichtes innerhalb eines Kollektives während der Strahlentherapie war für die Fragestellung dagegen von großer Bedeutung. Auf der einen Seite kann durch Gewichtszunahme eine latente Stoff-

wechselstörung in einen manifesten Diabetes mellitus, oder eine fragliche pathologische Glukosetoleranz in einen latenten Diabetes übergehen. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß sich durch die Beseitigung einer Adipositas die Zuckerstoffwechsellaage normalisieren kann. Schon ein Kalorienentzug und die beginnende Gewichtsreduktion kann zum Verschwinden der Insulinresistenz der Fettzellen führen (DITSCHUNEIT u. Mitarb., 1970). Da während des Bestrahlungsvorganges Änderungen des Körpergewichtes durch die unterschiedliche Verträglichkeit der Strahlentherapie häufig auftreten, mußte dieser unbeeinflußbare Faktor bei der Planung der Studie in Kauf genommen werden.

Umsomehr ist zu betonen, daß in beiden Patientengruppen die mittleren Gewichtsveränderungen sehr gering waren. Ein Ergebnis, welches bei den bekannten Ernährungsproblemen auf einer onkologischen Abteilung durchaus nicht selbstverständlich ist. Es kann einerseits als zufällig angesehen werden, andererseits aber auch auf eine ausgewogene Ernährungsweise bzw. einen schonenden Bestrahlungsmodus zurückgeführt werden.

Auf den Bestrahlungsmodus bzw. die Art und Häufigkeit der in seinem Gefolge auftretenden Begleitkomplikationen ist letztlich auch der zeitliche Abstand zwischen den Zuckerbelastungen zurückzuführen.

Gehäufte Komplikationen radiogenen Ursprungs verlangen eine mehr oder weniger lange Unterbrechung des Bestrahlungsvorganges. Dementsprechend sind auch die Abstände der Zuckerbelastungen im Individualfall unterschiedlich. Bei der Berechnung der mittleren Abstände konnte für beide Kollektive indessen kein Unterschied aufgedeckt werden, sodaß der Zeitfaktor beim Vergleich der Stoffwechselsituation vor und nach der Bestrahlung unberücksichtigt bleiben kann. Eine nicht zu vernachlässigende Tatsache, da sich die Glukosetoleranz im Verlauf längerer Zeitabstände wiederholt ändern kann (McDONALD u. Mitarb., 1965).

Die Ergebnisse der ersten Glukosetoleranztests deuten an, daß in beiden Kollektiven im Mittel eine reduzierte Funktion der Pankreasinseln vorliegt. Da man weiß, daß sich die Zuckerbelastungswerte pro Dezennium um ca. 10 mg/100 ml verschlechtern (KNICK, 1967), können die relativ hohen Testwerte auf das hohe mittlere Alter der Patientinnen

zurückgeführt werden. Eine Erscheinung, die durch ein Nachlassen der Insulinproduktion infolge von Involutionen- vorgängen, der zunehmenden Arteriosklerose der nutritiven Pankreasgefäße oder auch durch eine vermehrte Insulin- resistenz bedingt ist. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß in beiden Kollektiven Patientinnen mit einem Korpus- karzinom vertreten sind, die per se als besonders diabe- tesgefährdet anzusehen sind (DITTMAR u. PENNING, 1969). Die Häufung dieser Karzinompatientinnen im Kontrollkol- lektiv ist wahrscheinlich auch der Grund, daß hier - mit Ausnahme des 2-Stundenwertes - die höheren Blutzuckerwer- te zu finden sind. Ebenfalls höhere Testwerte finden sich im Kontrollkollektiv - übrigens zu allen Meßzeitpunkten - auch beim zweiten Glukosetoleranztest.

Die Ergebnisse der zweiten Glukosetoleranztests zeigen im Kontrollkollektiv erniedrigte 30- und 60-Minutenwerte, dagegen erhöhte 90- und 120-Minutenwerte. Im Vergleichs- kollektiv sind alle Blutzuckerwerte niedriger als im ersten Test. Dieses Resultat spiegelt sich - wenn auch in geringerem Ausmaß - auch bei der summarischen Erfassung der latenten Diabetikerinnen wieder. Im Kontrollkollektiv ist ihre Zahl beim ersten und zweiten Test praktisch un- verändert, während im Vergleichskollektiv eine Reduzierung festzustellen ist.

Die Unterschiede der Blutglukosewerte zu den einzelnen Meßzeitpunkten zwischen dem ersten und zweiten Glukosetoleranztest schwankten zwischen -18 mg/100 ml und +15 mg/100 ml. Klinisch relevant ist vor allem die Erhöhung des 2-Stundenwertes des Kontrollkollektives um +15 mg/100 ml, da dieser Wert als besonders aussagekräftig gilt.

Da bei jedem Einzelmeßwert seine methodische Fehlerbreite berücksichtigt werden muß, wurde versucht, durch die Addition der verschiedenen Werte die Aussagekraft der Tests zu verbessern. Aber auch dieses Verfahren konnte den bisherigen Trend nur bestätigen. Die Häufung krankhafter Stoffwechselreaktionen im Kontrollkollektiv zeigt sich erneut ebenso wie die leichte Stoffwechselverbesserung während des zweiten Tests im Vergleichskollektiv.

Betrachtet man somit die Ergebnisse der Zuckerbelastungen in beiden Kollektiven, so scheint die alleinige Bestrahlung keine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz zu induzieren. Dagegen führt die gleichzeitige Gabe von Gestononcapronat zumindest während der zweiten Hälfte der oralen Zuckerbelastung zu einer Verminderung des Glukoseabstromes aus der Blutbahn.

Daß Gestagene den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen sollen, wurde verschiedentlich mitgeteilt. Es gibt eine Reihe ernst zu nehmender Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß Gestagene - und hier vor allem das Progesteron - eine Verschlechterung der Glukoseassimilation herbeiführen. BECK (1969) beobachtete bei Rhesusaffen, die drei Wochen mit einem Progesteron behandelt wurden, eine vermehrte Insulinausschüttung, allerdings ohne eine veränderte Glukosetoleranz. Offenbar war eine Verminderung der peripheren Ansprechbarkeit auf Insulin eingetreten.

In Untersuchungen von SPELLACY u. Mitarb. (1972) verschlechterte sich beim Menschen der Blutglukose- und Insulinspiegel unter Medroxyprogesteronacetat; dieses Phänomen wird auf den "Glucocorticoid effect" des Progesterons zurückgeführt. Ebenfalls fanden GERSHBERG u. Mitarb. (1969) unter Medroxyprogesteronacetat eine erhöhte IRI-Sekretion, die sich nach dreimonatiger Behandlung bei potentiellen Diabetikerinnen wieder zurückgebildet hatte. Bei Diabetikerinnen allerdings konnte nach einem halben und einem Jahr eine Verschlechterung der Glukosetoleranz und ein erhöhter IRI-Spiegel registriert werden.

Weiterhin beobachteten CAMANNI u. Mitarb. (1963) auch eine Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz mit Entwicklung einer relativen Insulinresistenz bei adrenektomierten Patientinnen mit einem Mammakarzinom.

Auf der anderen Seite aber gibt es Autoren, die den Gestagenen keine stoffwechselverschlechternde Wirkung zukommen lassen. BECK und WELLS (1969) konnten unter Progesterin keine unterschiedliche Plasmainsulinantwort auf Glukose erhalten. TYLER (1969) fand keine Änderung des Nüchternblutglukosespiegels unter Medroxyprogesteronacetat. Ebenso wenig DITTMAR und WAIDL (1969), welche nach der Gabe kleiner Gestagendosen (als Kontrazeptivum) im oralen Glukosetoleranztest keine Störungen der Glukoseassimilation feststellen konnten. GOLDMANN (1968) verwendete den intravenösen Glukosetoleranztest zur Beurteilung der Stoffwechsellage. Auch hier waren bei 22 Probandinnen während und nach der Applikation von Medroxyprogesteronacetat keine Unterschiede gegenüber dem Behandlungsbeginn feststellbar. Auch GOBERNA (1972) konnte bei gesunden Frauen nach der einmaligen Gabe von 550 mg Progesteron (und 20 mg Östrogen) keine Veränderungen im Glukosetoleranztest feststellen.

Darüber hinaus konnte ein Teil der Autoren, teils beim Menschen, teils im Tierversuch, sogar eine Verbesserung der Glukosetoleranz unter Gestagenen feststellen. GOBERNA (1971) applizierte pankreatektomierten Ratten Chlormadinonacetat, wonach sich die Stoffwechsellage verbesserte. Allerdings konnte dieses Phänomen bei gesunden Tieren nicht reproduziert werden. SCHILLINGER (1971) erreichte unter Gestonoroncapronat bei Ratten einen Abfall des Blutglukosespiegels mit gleichzeitigem Anstieg des Leberglykogens. BENJAMIN und CASPER (1966) beschrieben den Einfluß von 17-Alpha-Hydroxyprogesteron auf den Stoffwechsel bei Patientinnen mit Endometriumhyperplasie bzw. Endometriumkarzinom. Bei 10 Frauen verbesserte sich die Glukosetoleranz. Der Autor nahm eine verbesserte periphere Glukoseutilisation an. Da die Ausscheidung der 17-Ketosteroide unbeeinflußbar blieb, schien ein Kausalzusammenhang zur Funktion der Nebennierenrinde eher unwahrscheinlich. Ebenfalls sah PASCHENKO (1968) bei Patientinnen mit einer Hyperplasie (52 Fälle) bzw. einem Karzinom des Endometriums (8 Fälle) eine Verbesserung der Glukosetoleranz nach Gabe von Oxyprogesteroncapronat. Getestet wurde der Kohlenhydratstoffwechsel mit dem Glukose-Prednison-Test. Diskutiert wird ein Einfluß des Gestagens auf das hypothalamo-hypophysäre System.

Es ist nun interessant zu wissen, welche Hypothesen hinsichtlich des Einflusses der Gestagene auf den Kohlenhydratstoffwechsel diskutiert werden. Zunächst wurde eine Wirkungsweise ähnlich jener der Östrogene angenommen. Unter anderem erhöhen Östrogene die Konzentration des Alpha-2-Globulin Transcortin. Gleichzeitig steigt der Gesamt-Plasmacortisolspiegel um 300 % an. Allerdings bleibt die absolute Menge an biologisch aktivem, nicht eiweißgebundenem Cortisol unverändert (BOTTERMANN, 1972). Da nur dieses freie Cortisol Stoffwechsel-Wirkung hat und den Reglermechanismus beeinflusst, kann die verminderte Glukosetoleranz nicht durch eine östrogeninduzierte Cortisolvermehrung erklärt werden. Außerdem wird eine Herabsetzung der peripheren Glukoseutilisation unter Östrogen diskutiert.

Es scheint jedoch, daß diese Hypothesen für das Progesteron nur teilweise zutreffend sind. Wird eine Verschlechterung der Glukosetoleranz angenommen, werden die unterschiedlichsten Wirkungsmechanismen diskutiert. Einmal soll Progesteron die Reaktionsbereitschaft des Pankreas auf insulinogene Reize erhöhen, was sich in einer Erhöhung des Plasmainsulinspiegels nachweisen läßt (GERSHBERG u. Mitarb., 1969; HEISIG, 1975). In dieser Richtung geht

auch die Beobachtung, daß Hyperinsulinismus und eine Hypertrophie des Inselzellapparates beim Menschen und beim Tier nachgewiesen werden konnten (HEISIG, 1975). Wenn bei der vermehrten Insulinausschüttung keine Veränderung der Glukosetoleranz eintrat, wurde eine verminderte periphere Ansprechbarkeit nach Insulin auf Progesterongabe postuliert (BECK, 1969).

CAMANNI u. Mitarb. (1963) sprechen direkt von einer Insulinresistenz. SPELLACY u. Mitarb. (1972) führen die festgestellte Stoffwechselverschlechterung unter Medroxyprogesteronacetat auf eine Gewichtszunahme oder auch auf den glukokortikoidähnlichen Effekt des Hormones zurück. Eine Überlegung, welche auch durch die Untersuchungen von GLENN u. Mitarb. (1959) unterstützt wird. Inwieweit das Wachstumshormon mit dem Progesteron zusammenwirkt, oder seinen Effekt potenziert, muß zur Diskussion gestellt werden. Wurde eine verbesserte Stoffwechsellaage nach Progesteron beobachtet, wird dagegen eine Verbesserung des peripheren Glukoseabbaus angenommen (BENJAMIN u. CASPER, 1966).

Nach den vorliegenden Ergebnissen wird man sich jenen Autoren anschließen müssen, die eine stoffwechselverschlechternde Wirkung des Progesterons annehmen. Dagegen trifft dies für den Bestrahlungsvorgang als mögliche insulinogene Noxe nicht zu. Am ehesten stimmen die eigenen Untersuchungen hierin mit jenen von MROCZEK (1961, 1964) überein, welcher ebenfalls bei stoffwechselgesunden und nur leicht diabetischen Patientinnen keine strahleninduzierte Stoffwechselverschlechterung feststellen konnte.

Schlußfolgerung:

Die Zunahme des Diabetes mellitus stellt vor allem den onkologisch tätigen Frauenarzt immer häufiger vor die Aufgabe, Frauen mit einer diabetischen Stoffwechselstörung behandeln zu müssen. Ursachen hierfür sind einmal die hohe Koinzidenz von Alter bzw. Genitalkarzinom und Diabetes mellitus und zum anderen die diabetogenen Nebenwirkungen der Pharmakotherapie. Vor allem den Steroidhormonen (einschließlich Östrogene und Gestagene) wird die Induktion einer Verschlechterung der Glukosebiokinetik zu Last gelegt.

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob die Gabe eines Progesteronderivates (Gestonoroncapronat) bei der Bestrahlung von Frauen mit einem Genitalkarzinom zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz führt. Die Stoffwechselsituation wurde durch die orale Zuckerbelastung mit 100 g Glukose vor und nach der Bestrahlung getestet.

In einem Vergleichskollektiv ohne Gestagenmedikation konnte keine Alteration des Kohlenhydratstoffwechsels ermittelt werden. Dagegen zeigte das mit Gestonoroncapronat behandelte Kollektiv eine Verschlechterung der Stoffwechselsituation, die sich in der zweiten Phase des Glukosetoleranztests manifestierte. Ursächlich scheint eine Beeinflussung der peripheren Wirksamkeit des Insulins nicht vorzuliegen, da dann eine gleichmäßige Verschlechterung des gesamten Provokationstests eintreten müßte. Da nur eine selektive Reduzierung des Glukoseabstromes aus der Blutbahn während der zweiten Testhälfte eintritt, kann man annehmen, daß die Kapazität des Inselzellorganes durch Gestonoroncapronat eingeschränkt wird.

Aus den dargelegten Ergebnissen ergibt sich somit, daß der Kohlenhydratstoffwechsel bei Patientinnen, die bestrahlt werden und gleichzeitig Gestonoroncapronat erhalten, besonders sorgfältig überwacht werden muß. Auf der einen Seite ist die Entgleisung einer diabetischen Stoffwechsellage denkbar, auf der anderen Seite kann sich eine latent diabetische Glukosetoleranz in einen manifesten Diabetes mellitus umwandeln. Eine regelmäßige Bestimmung der Blutglukosewerte, gegebenenfalls wiederholte Zuckerbelastungen sind daher, vor allem bei Kranken mit einem Korpuskarzinom, dringend erforderlich.

Zusammenfassung:

Bei 47 Patientinnen mit einem Genitalkarzinom, welche bestrahlt wurden und gleichzeitig hochdosiert Gestonoroncapronat erhielten, wurde vor und nach dem Bestrahlungsvorgang die Glukosetoleranz ermittelt (oraler Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose). Um einen möglichen Stoffwechseleffekt des Progesteronderivates während der Radiatio zu prüfen, wurde zum Vergleich ein aus 52 Probandinnen bestehendes, ohne Gestonoroncapronat behandeltes

Kollektiv herangezogen. Beide Kollektive wurden zusätzlich auf das Vorkommen einer Reihe von individueller und strahlenbiologischer Merkmale überprüft.

Im Hinblick auf das Stoffwechselverhalten ergaben sich folgende Gesichtspunkte:

1. Ein hoher Prozentsatz der Patientinnen beider Kollektive weist primär eine latent diabetische Stoffwechsellage auf.
2. Eine latent diabetische Stoffwechsellage tritt bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom gehäuft auf.
3. Die Stoffwechsellage verschlechtert sich während des Bestrahlungsvorganges (ohne Gestonoroncapronat) nicht.
4. Die hochdosierte Gabe von Gestonoroncapronat während des Bestrahlungsvorganges führt in der zweiten Hälfte der oralen Zuckerbelastung zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz.

Literatur:

- 1) ANDERSEN, P. E.: Variations in the glucose tolerance test curves in patients with endometrial carcinoma. Acta radiol. (Stockholm) 37 (1952) 178
- 2) ANZILOTTI, A.: Röntgenbestrahlung der Hypophysengegend bei Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Strahlentherapie 71 (1942) 255
- 3) APPEL, W. : Zur Kritik von Funktionsprüfungen - Insulin-, Adrenalin- und Dextrosebelastung. Deutsch. Arch. klin. med. 196 (1950) 710
- 4) BACQ, Z. M., P. ALEXANDER: Grundlagen der Strahlenbiologie. Stuttgart 1958
- 5) BARRON, E. S. G., S. L. SEKI: Studies on the mechanism of action of ionizing radiations. J. gen. physiol. 35 (1952) 865
- 6) BARROW, S. C., M. D. SHREVEPORT: A case of hypoglycemia treated by radiation. Radiology 21 (1933) 296

- 7) BECK, P., M. D. DENVER: Progestin enhancement of the plasma insulin response to glucose in rhesus monkeys. Diabetes 18 (1969) 146
- 8) BECK, P., S. A. WELLS: Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in gestational diabetic women during pregnancy and during postpartum contraceptive steroid treatment. J. Clin. Endocr. 29 (1969) 807
- 9) BENJAMIN, F., D. J. CASPER: Alterations in carbohydrate metabolism induced by progesterone in cases of endometrial carcinoma and hyperplasia. Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966) 991
- 10) BOTTERMANN, P.: Beeinflussung endokriner Parameter durch Ovulationshemmer. Internist 13 (1972) 293
- 11) BRANDS, K. H., E. SCHERER: Traubenzuckerbelastungskurve beim Collum-Karzinom unter dem Einfluß der örtlichen Röntgen-Radiumbestrahlung. Ärztl. Wschr. (1954) 442

- 12) CAMANNI, F., F. MASSARA, G. M. MOLINATI: The cortisone-like effect of 6alpha-methyl-17alpha-acetoxypregesterone in the adrenalectomized man. Acta Endrocr. (Kobenhavn) 43 (1963) 477
- 13) CHERASKIN, E., W. M. RINGSDORF, K. HUTCHINS, A. T. S. H. SETYAADMADJA, G. L. WIDEMAN: Carbohydrate metabolism and cervical (uterine) carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 97 (1967) 817
- 14) DITSCHUNEIT, H., J. D. FAULHABER, I. BEIL, E. F. PFEIFFER: Veränderungen des Stoffwechsels bei Null-diät. Internist 11 (1970) 176
- 15) DITTMAR, F. W., W. PENNING: Diabetes mellitus und weibliches Genitalkarzinom. In: Fortschritte der Krebsforschung, hrsg. von SCHMIDT, C. G., D. WETTER. Schattauer, Stuttgart 1969
- 16) DITTMAR, F. W., E. WAIDL: Die Wirkung von kleinsten Gestagendosen auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969) 1026

- 17) FITZGERALD, M. G., J. M. MALINS, D. J. O'SULLIVAN, M. WALL: The effect of sex and parity on the incidence of diabetes mellitus. Quart. J. Med. 30 (1961) 57
- 18) FÖRSTER, H.: Laboratoriumsuntersuchungen bei Diabetes mellitus. In: Diabetologie in Klinik und Praxis, hrsg. von MEHNERT, H., K. SCHÖFFLING. Thieme, Stuttgart 1974
- 19) GERSHBERG, H. E. ZORRILLA, A. HERNANDEZ, M. HULSE: Effects of medroxyprogesterone acetate on serum insulin and growth hormone levels in diabetics and potencial diabetics. Obstet. and Gynec. 33 (1969) 383
- 20) GLENN, E. M., S. L. RICHARDSON, E. J. BOWMAN: Biologic activity of 6-alpha-methyl compounds corresponding to progesterone, 17-alpha-hydroxyprogesterone acetate and compound. S. metabolism 8 (1959) 265
- 21) GOBERNA, R., K. H. VOIGT, R. D. FUSSGÄNGER, H. LAUBE, E. F. PFEIFFER: Effect of the synthetic progestin chlormadione acetate on the insulin in response to glucose in normal and subtotally pankreatectomized rats. Acta Endocr. 89 (1971) 974

- 22) GOBERNA, R.: 7. Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Bad Nauheim, 1972
- 23) GOLDMAN, J. A., J. L. OVADIA, B. ECKERLING: Effects of progesterone on glucose tolerance in women. Israel. J. med.Sci. 4 (1968) 878
- 24) HARRIS, H.: Incidence of parental consanguinity in diabetes mellitus. Ann. Eugen. (Lond.) 14 (1949) 293
- 25) HEISIG, N.: Diabetes und Schwangerschaft. Thieme, Stuttgart 1975
- 26) HEROLD, K.: Zur Frage der Blutzuckerregulation nach Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 19 (1925) 516
- 27) JOSLIN, E. P., L. T. DUBLIN, H. H. MARKS: Studies in Diabetes mellitus. IV. Etiology. Amer. J. Sci. 192 (1936) 9
- 28) KNICK, B.: Diabetes Diagnostik. Definitionen und Klassifikation des Diabetes mellitus. Studienreihe Boehringer - Mannheim 1967

- 29) KÖBBERLING, J., A. APPELS, G. KÖBBERLING, W. KREUZ_
FELD: Glukosebelastungstests bei 727 Verwandten
1. Grades von Altersdiabetikern. Dtsch. med. Wschr.
94 (1969) 416
- 30) KÖBBERLING, J.: Untersuchungen zur Genetik des
Diabetes mellitus. Diabetologia 5 (1969) 392
- 31) LUCAS, J.: Über den Kohlenhydratstoffwechsel bei
Uteruscarcinom nach Röntgen- und Radiumbestrahlung.
Arch. Gynäk. 43 (1930) 389
- 32) McDONALD, G. W., F. G. FISCHER, C. BURNHAM: Re-
producibility of oral glucose test. Diabetes 14
(1965) 473
- 33) MEHNERT, H., H. FÖRSTER: Stoffwechselkrankheiten.
Biochemie und Klinik. Thieme, Stuttgart 1970
- 34) MROCZEK, A., K. NEUMEISTER: Klinische Untersuchungen.
zur Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Kohlenhydrat-
stoffwechsel. Strahlentherapie 114 (1961) 187

- 35) MROCZEK, A., K. NEUMEISTER: Probleme der Strahlentherapie bei tumorkranken Diabetikern. Strahlentherapie 124 (1964) 351
- 36) PASCHENKO, A. G.: The influence of oxyprogesterone capronate on the tolerance to carbohydrate in patients with hyperplasia endocarcinoma of the endometrium. Akuš. i. Gynek. 44, Nr. 8 (1968) 39
- 37) PFLÜGER, H.: Anästhesieprobleme bei Diabetes mellitus. Med. Klinik 66 (1971) 1225
- 38) PYKE, D. A.: Parity and incidence of diabetes. Lancet 1956/II, 45
- 39) SCHAUDIG, E.: Die Frühreaktion des Blutzuckers während der Röntgenbestrahlungsserie. Strahlentherapie 107 (1958) 485
- 40) SCHILLINGER, E.: Gestonoroncapronat: Wirkung auf Blutzucker und Leberglykogen nach i. m. Verabreichung. Schering AG. Hauptlaboratorium. Chem. Pharm. Forschung. ZK-Nr. 5623 (1971)

- 41) SCHULZ, F., K. RETIENE: Der iatrogene Diabetes mellitus. (In: Diabetologie in Klinik und Praxis, hrsg. von MEHNERT, H., K. SCHÖFFLING). Thieme, Stuttgart 1974
- 42) SCHWARZ, K., P. C. SCRIBA: Endokrinologie für die Praxis. Lehmanns, München 1969
- 43) SCHWEITZER, P. M. J.: Morbidität von Diabetes mellitus. Ned. T. Geneesk 102 (1958) 2091
- 44) SPELLACY, W. N., A. G. W. McLEOD, W. C. BUHI, S. A. BIRK: The effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism: measurements of glucose, insulin and growth hormone after twelve months use. Fertil. Steril. 23 (1972) 239
- 45) TYLER, E. T.: Current studies in contraception: The use of a long-acting progesteron by injection. S. Afr. Med. J. 42 (1968) 257
- 46) WHO Techn. Rep. Ser. Nr. 310 (1965)

Herrn Professor Dr. W. Penning danke ich sehr für die Überlassung der Arbeit.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. W. Engelhardt für die vielseitigen und großzügigen Hilfeleistungen.

Ferner gilt mein Dank Fräulein Reichardt, deren praktische Hilfe sehr wertvoll war.

LEBENS LAUF

Am 22. Juli 1937 wurde ich als zweites von drei Kindern des Landwirts Mihaly Nagy und seiner Frau Eszter, geb. Szamel, in Szentes/Ungarn geboren.

In meinem Geburtsort bestand ich im Juli 1957 die Reifeprüfung.

Im Herbst 1964 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland. Im Mai 1969 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Dort legte ich im Februar 1972 das Physikum ab.

Seit Juli 1973 arbeitete ich im Labor der II. Frauenklinik der Universität München unter Prof. Dr. Penning an meiner Dissertation.

Seit 1965 bin ich mit Eva Galambos verheiratet und habe drei Kinder.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich im November 1976.





